

VERÄNDERUNGEN DER
ENERGIEREICHEN PHOSPHATE IM HIRNGEWEBE
SOWIE VON GLUCOSE, LACTAT UND PYRUVAT
IM HIRNGEWEBE, SERUM UND CISTERNALEM LIQUOR
BEIM ÖDEM NACH LOKALER KÄTELÄSION

OTTO HEY

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554404_0042

Aus der Neurochirurgischen Universitäts-
klinik Mainz
(Direktor: Prof. Dr. K. Schürmann)

VERÄNDERUNGEN DER ENERGIEREICHEN PHOSPHATE IM HIRNGEWEBE
SOWIE VON GLUCOSE, LACTAT UND PYRUVAT IM HIRNGEWEBE, SERUM
UND CISTERNALEM LIQUOR BEIM ÖDEM NACH LOKALER KÄLTELESION

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg - Universität zu Mainz

vorgelegt von
Otto Hey
aus Oberhausen

Mainz 1972

D e k a n : Prof. Dr. K.H. BÄSSLER
R e f e r e n t : Prof. Dr. H.J. REULEN
K o r r e f e r e n t : Prof. Dr. K. SCHÜRMANN

Tag der mündl. Prüfung: 15. Februar 1973

Gesamtherstellung



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN

AM KAPELLEN I · RUF 06132/5711



I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
<u>Einleitung</u>	1
<u>Methode</u>	3
1. Erzeugung des Ödems	3
2. Versuchsablauf	3
3. Bestimmungsmethoden	5
3.1 Metabolitgehalte im Hirngewebe, Blut und Liquor	5
3.2 Wasser- und Elektrolytgehalte im Blut, Liquor und Hirngewebe	6
4. Berechnungsmethoden und Programmfolge	7
<u>Ergebnisse</u>	7
1. Wasser- und Elektrolytveränderungen im Ge- hirn beim Ödem nach lokaler Kälteläsion	7
2. Natrium-, Kalium- und Chloridgehalt im Serum und Liquor	10
3. Metabolitveränderungen im Gehirn beim Ödem nach lokaler Kälteläsion	10
4. Glucose-, Lactat- und Pyruvatgehalt im Blut und Liquor	15
5. Intrazelluläre Metabolit- und Elektrolyt- konzentrationen	19
<u>Diskussion</u>	21
1. Metabolit-Konzentration im Hirngewebe und in der intrazellulären Flüssigkeit	21
2. Lactat, Lactat/Pyruvat-Quotient und Glu- cose in der intrazellulären Flüssigkeit	23
3. Intrazelluläre Metabolitveränderungen und Elektrolytverteilung	25
<u>Zusammenfassung</u>	27
<u>Literaturverzeichnis</u>	29
<u>Anhang</u>	40

E I N L E I T U N G

Um die pathophysiologischen Mechanismen bei der Entstehung eines Hirnödems nach einer traumatischen Hirnschädigung besser verstehen zu können, wurde im Experiment ein Modell eines traumatischen Hirnödems durch eine lokale Kälteläsion nachgeahmt. Nach einer solchen lokalen Kälteläsion der Hirnrinde entwickelt sich am Ort der primären Läsion eine scharf demarkierte Nekrose. In der unmittelbar sich anschließenden corticalen Randzone und in der angrenzenden weissen Substanz breitet sich ein Hirnödem aus, kenntlich an der Färbung mit Vitalfarbstoffen (6, 18, 36).

Untersuchungen verschiedener Arbeitsgruppen zeigen, daß markierte Elektrolyte bzw. Proteine die geschädigte Blut-Hirn-Schranke (BHS) nur im Randgebiet der Läsion verlassen und sich im EZR ausbreiten (8, 24). Nach elektronenmikroskopischen Untersuchungen (2, 3, 24, 40, 59) und auch nach direkten Bestimmungen des Extrazellulärspaces (EZR), wie sie von uns durchgeführt wurden, vergrößert sich dabei der EZR der umgebenden Cortex, vor allem aber der weissen Substanz (24, 56). Die übereinstimmende Ausbreitung von markiertem Serumalbumin bzw. von Vitalfarbstoffen (die im Blut an Albumin gebunden werden und einen Albumin/Farbstoff-Komplex bilden) mit der Vergrößerung des EZR und der Zunahme von Natrium und Chlor kann nur als Vermehrung einer eiweißhaltigen Flüssigkeit im Gewebe gedeutet werden. Die genaue Analyse dieser Vorgänge zeigte aber, daß gleichzeitig auch eine leichte Zunahme des Intrazellulärspaces in der weissen Substanz erfolgte (24, 30, 56).

In der vorliegenden Arbeit sollte versucht werden, ob bei einem primär extrazellulären Ödem im ödematösen Gewebe Störungen des zellulären Energiestoffwechsels auftreten und ob diese in einem Zusammenhang mit den von uns früher beobachteten Veränderungen des Wassergehaltes, der Natrium-, Chlorid- und Kaliumkonzentration im Intrazellulärraum stehen. Desweiteren stellte sich die Frage, ob im Liquor als Ausdruck einer intrazellulären Hypoxie Veränderungen der Lactatkonzentration und des Lactat/Pyruvat-Quotienten auftreten, welche auch in der Klinik wichtige Rückschlüsse und mögliche Voraussagen für die Prognose einer solchen cerebralen Läsion erlauben könnten.

M E T H O D E

Als Versuchstiere dienten erwachsene Bastardhunde beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht zwischen 6 und 10 kg. 6 Hunde dienten als Normaltiere und bei 12 Hunden wurde eine lokale Kälteläsion gesetzt.

1. Erzeugung des Ödems

Die lokale Kälteläsion erfolgte mittels einer modifizierten Technik nach KLATZO und Mitarbeitern (36). Nach Anaesthesie mit Methyldarbiturat (50 mg/kg Körpergewicht) wurde rechts temporo-parietal eine Trepanation von 13 mm Durchmesser angelegt. Auf die geschlossene Dura wurde für 40 sec ein auf -55°C vorgekühlter Messingzylinder mit einem Durchmesser von 10 mm aufgesetzt. Der Messingzylinder (20 mm Länge) ist auf einen Metallzylinder (40 mm Durchmesser, Länge 250 mm) offen aufgeschweißt, welcher eine Kühlflüssigkeit aus flüssigem Stickstoff und Aceton enthält. Anschließend wurde den Tieren zur Markierung des Ödems Evans-Blau (2% in 0,9% NaCl; 1 ml/kg Körpergewicht) intravenös verabreicht (5, 6, 7, 36).

2. Versuchsablauf

24 Stunden später wurden die Tiere erneut mit Pentobarbital (20-30 mg/kg KG) narkotisiert, nach endotrachealer Intubation relaxiert (Imbretil^R 0,6-1,2 mg) und mit einer STARLING-Pumpe beatmet. Das Beatmungsvolumen wurde so eingestellt, daß die im Abstand von 15 min gemessenen Blutgasdaten im Bereich der Norm lagen (pCO_2 bei 35 mm Hg, pO_2 bei 90-100 mm Hg). Der arterielle Druck wurde über einen in der A. femoralis liegenden Katheter auf ein STATHAM-Element übertragen und fortlaufend gemessen. Der arterielle Mitteldruck lag bei allen Tieren über 80 mm Hg. Bei allen Tieren wurde eine doppelseitige Kraniotomie durchgeführt, unter sorgfältiger Schonung der Dura und des darunterliegenden Hirngewebes.

Vor Versuchsende wurde aus der A. femoralis Blut und durch die Membrana atlanto-occipitalis Liquor zur Bestimmung von Lactat, Pyruvat und Glucose entnommen und sofort in flüssiger Luft eingefroren. Eine weitere Blut- und Liquorprobe diente zur Bestimmung der Elektrolyte. (Bei 6 Hunden der Ödemgruppe wurden sofort nach Versuchsbeginn und vor Versuchsende arterielle Blutproben zur Bestimmung von Glucose, Lactat und Pyruvat entnommen.) Danach wurde die Dura beidseits eröffnet. Mit einer in flüssiger Luft vorgekühlten Gefrierstopzange wurde je eine Probe aus der Hirnrinde der Kontrollhemisphäre, des blaugefärbten und des ungefärbten Areales der kontralateralen Seite entnommen (Abb. 1). Die Proben wurden sofort in die flüssige Luft überführt und bis zur Weiterverarbeitung dort aufbewahrt.

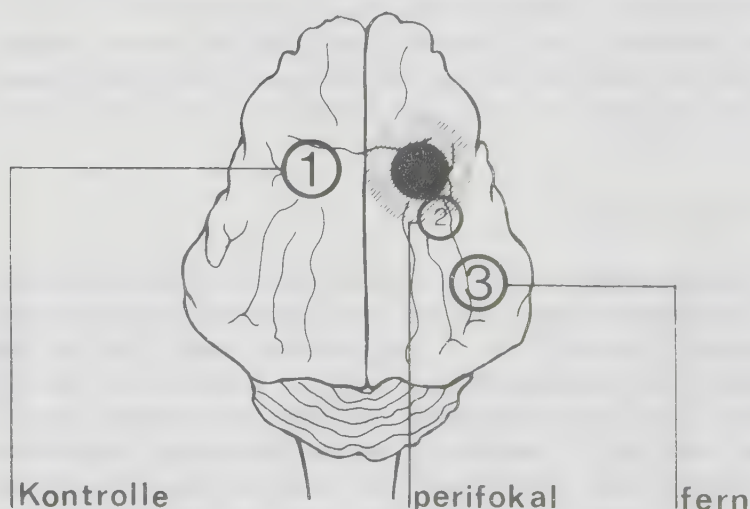


Abb. 1. Schematische Darstellung der Entnahmeorte für Gewebe aus Rinde und weisser Substanz.
Schwarzer Kreis = zentrale Nekrose. Schraffiert = blaugefärbte Rinde.

Anschließend wurden aus Rinde und weisser Substanz der oben beschriebenen Areale sowie aus Nucleus caudatus, Medulla oblongata und Kleinhirn weitere Gewebeproben zur Bestimmung des Wasser-, Natrium-, Kalium- und Chloridgehaltes entnommen. Die Versuchsdauer (von Beginn der Beatmung bis zur Entnahme) betrug jeweils 4 Stunden.

Bei den Normaltieren erfolgte der Versuchsverlauf nach dem gleichen Modus.

3. Bestimmungsmethoden

3.1 Metabolitgehalte im Hirngewebe, Blut und Liquor

Das unter flüssigem Stickstoff aufbewahrte Gewebe wurde in vorgekühlten Porzellanmörsern pulverisiert, in kalter Perchlorsäure enteweißt und zentrifugiert. Ein Aliquot des Überstandes wurde mit Kaliumbikarbonat auf pH 7 neutralisiert. Glucose (Gluc) (64), Fructose-1,6-diphosphat (FDP) (15), Pyruvat (Pyr) (14), Lactat (Lac) (31), Creatin (Cr) (9), Creatinphosphat (CrP) (38), Adenosintriphosphat (ATP) (39) und Adenosindiphosphat (ADP) (1) wurden enzymatisch im UV-Test analysiert.

Zur Berechnung der intrazellulären Metabolitkonzentrationen im Gehirn wurden die unter identischen Versuchsbedingungen gemessenen Werte des Extrazellulärtraumes bei Normaltieren von REULEN und Mitarbeitern (29, 30, 53), bei dem cold injury von SAMII und Mitarbeitern (53, 56) benützt. Zunächst wurde der extrazelluläre Anteil der Metabolite (Glucose, Lactat, Pyruvat) errechnet. Der intrazelluläre Anteil ergab sich aus der Differenz zum Gesamtmetabolitgehalt. Die intrazelluläre Konzentration ist dann:

$$C_i \text{ (}\mu\text{Mol/ml Zellwasser)} = \frac{M_i \text{ (}\mu\text{Mol/g TG)}}{H_2O_i \text{ (ml/g TG)}}$$

Bei der hier angewandten Gefrierstopptechnik konnte häufig nicht vermieden werden, daß neben Cortex etwas subcorticale weisse Substanz miterfaßt wurde. Da aber in der weissen Substanz das Elektrolytmuster, der Wassergehalt und der EZR sich anders verhalten als in der Rinde, wurden die intrazellulären Metabolitkonzentra-

tionen zum Vergleich mit der Annahme eines Rindenanteils von 75% und eines Markanteils von 25% nach folgender Formel berechnet:

$$ax + By = W_k.$$

Dabei ist $a = \frac{75}{100}$; $B = \frac{25}{100}$; x und y sind die jeweils gemessenen Werte in Rinde bzw. Mark. W_k = der daraus resultierende korrigierte Wert.

Die in flüssiger Luft aufbewahrten Blut- und Liquorproben wurden in vorgekühlte Perchlorsäure überführt und enteiweißt. Lactat, Pyruvat und Glucose wurden enzymatisch im UV-Test analysiert (12).

3.2 Wasser- und Elektrolytgehalte

Der Na^+ - und K^+ -Gehalt im Serum und Liquor wurde flammenphotometrisch, der Chloridgehalt titrimetrisch bestimmt. Der Wasseranteil der Gewebsproben wurde durch 48-stündiges Trocknen bis zur Gewichtskonstanz bestimmt. Na^+ -, K^+ - und Cl^- -Gehalt wurden nach Aufschluß des gemörserten Gewebes mit HNO_3 nach früher beschriebenen Methoden analysiert (16, 54, 55, 60).

Zur Ermittlung der intrazellulären Ionenkonzentration im Gehirn wurde zunächst der extrazelluläre Anteil des Wasser- und Elektrolytgehaltes errechnet. Bei der Berechnung der extrazellulären Ionenverteilung wurde angenommen, daß sich die beim Ödem austretende serumähnliche Flüssigkeit (welche sich aber von einem Plasma-Ultrafiltrat unterscheidet) mit dem Liquor vermischt (17, 19, 22, 36). Um die Kontroll- mit den Ödemwerten vergleichen zu können, wurden alle Werte auf $M_0 = 100$ g TG normiert (56). Der intrazelluläre Anteil ergab sich aus der Differenz zum Gesamtelektrolytgehalt:

$$(1) \quad El_i \text{ (mval/kg TG)} = El_g - El_e$$

Die intrazelluläre Ionenkonzentration ist dann:

$$(2) \quad C_i \text{ (mval/l)} = \frac{El_i \text{ (mval/kg TG)}}{H_2O_i \text{ (l/kg TG)}}$$

4. Berechnungsmethoden und Programmfolge

Für Normaltiere und die Gruppe der Ödementiere wurden die Berechnungen a) der extra/intrazellulären Wasser-, Elektrolyt- und Metabolitgehalte sowie b) der intrazellulären Konzentrationen für die Elektrolyte und Metabolite mit neuentwickelten Programmen an der OLIVETTI PROGRAMMA 101 durchgeführt. Die Programmfolge ist im Anhang wiedergegeben.

ERGEBNISSE

1. Wasser- und Elektrolytveränderungen im Gehirn beim Ödem nach lokaler Kälteläsion

Tab. 1a und Tab. 1b enthalten die Werte des Wasser-, Natrium-, Kalium- und Chloridgehaltes für 5 topographisch verschiedene Areale des Hundehirns bei 12 Tieren der Ödemgruppe und 6 Normaltieren.

In der Hirnrinde finden sich 24 Stunden nach dem Trauma sowohl zwischen den Werten der Kontrollhemisphäre bzw. der ungefärbten Cortex der rechten Hemisphäre und den Werten der Normaltiere keine Unterschiede. Der Natrium- und Chloridgehalt in der blaufärbten Cortex der geschädigten Hemisphäre war signifikant angestiegen, der Kaliumgehalt signifikant reduziert. Der Wassergehalt dagegen zeigte keine Änderung.

In den ungefärbten Arealen der weißen Substanz der geschädigten Hemisphäre verändert sich der Wasser-, Natrium-, Kalium- und Chloridgehalt nicht im Vergleich zu den Kontrollwerten der kontralateralen Hemisphäre bzw. den Normalwerten. Hingegen kommt es in den blaufärbten Arealen unter der Läsion gegenüber den Normal- und Kontrollwerten zu einer signifikanten Zunahme des

		Wasser (ml/100 g TG)	Natrium (mval/kg TG)	Kalium (mval/kg TG)	Chlorid (mval/kg TG)
CORTEX	Kontrolle	80,52 ± 0,14 (12)	288,36 ±	553,67 ±	236,03 ±
	Blauefärbt	80,98 ± 0,25 (12)	351,58 ±	490,83 ±	274,17 ±
	Ungefärbt	80,58 ± 0,12 (12)	288,08 ±	567,83 ±	226,63 ±
WEISSE SUBSTANZ	Kontrolle	68,31 ± 0,19 (12)	158,75 ±	269,25 ±	125,91 ±
	Blauefärbt	78,12 ± 0,64 (12)	360,94 ±	275,67 ±	307,33 ±
	Ungefärbt	68,85 ± 0,32 (12)	161,24 ±	278,33 ±	126,27 ±
NUCLEUS CAUDATUS		81,32 ± 0,13 (12)	263,26 ±	536,17 ±	215,79 ±
		71,11 ± 0,19 (12)	171,15 ±	317,67 ±	134,86 ±
		78,84 ± 0,16 (12)	223,41 ±	512,33 ±	161,16 ±
MEDULLA OBLONGATA					
CEREBELLUM					

Tab. 1a Elektrolyte und Wassergehalt im Gehirn beim Ödem nach Kälteläsion. Angegeben sind die Mittel aller Einzelwerte ($\bar{x} \pm S\bar{x}$). In Klammern die Anzahl (n) aller Einzelwerte. Als Kontrolle sind die Werte der ungeschädigten linken Hemisphäre den Werten des blauefärbten und ungefärbten Gewebes der geschädigten Hemisphäre gegenübergestellt. Statistische Prüfung der Unterschiede mit dem t-Test (nach STUDENT) für die Differenz zweier Mittelwerte. Verglichen wurde Kontrollhemisphäre mit den blauefärbten (Symbol +) und blauefärbte mit den ungefärbten Arealen (Symbol *). $p < 0,05 = +$ (bzw. *); $p < 0,01 = ++$ (bzw. **); $p < 0,001 = +++$ (bzw. ***).

Tab. 1b Elektrolytzusammensetzung und Wassergehalt im Gehirn bei Normaltieren. Angegeben sind die Mittel aller Einzelwerte ($\bar{x} \pm S\bar{x}$). In Klammern die Anzahl (n) der Einzelwerte.

	Wasser (ml/100 g TG)	Natrium (mval/kg TG)	Kalium (mval/kg TG)	Chlorid (mval/kg TG)
CORTEX	80,71 $\pm$ 0,15 (6)	293,77 $\pm$ 9,85 (6)	568,08 $\pm$ 13,04 (6)	226,63 $\pm$ 9,06 (6)
WEISSE SUBSTANZ	68,56 $\pm$ 0,44 (6)	160,90 $\pm$ 6,17 (6)	267,83 $\pm$ 11,25 (6)	127,59 $\pm$ 2,93 (6)
NUCLEUS CAUDATUS	81,65 $\pm$ 0,27 (5)	269,13 $\pm$ 6,86 (5)	535,08 $\pm$ 9,22 (5)	200,59 $\pm$ 6,69 (5)
MEDULLA OBLONGATA	72,04 $\pm$ 0,45 (5)	178,00 $\pm$ 5,69 (5)	301,80 $\pm$ 23,74 (5)	134,59 $\pm$ 5,80 (5)
CEREBELLUM	79,07 $\pm$ 0,14 (5)	226,56 $\pm$ 6,26 (5)	476,25 $\pm$ 18,05 (5)	164,45 $\pm$ 7,17 (5)

Tab. 2 Elektrolytkonzentrationen im Serum und Liquor bei Normaltieren und Oedemtieren. Angegeben sind $\bar{x} \pm S\bar{x}$ und die Anzahl aller Einzelwerte in Klammern.

	Natrium (mval/l)	Kalium (mval/l)	Chlorid (mval/l)
NORMALTIERE			
Serum	148,15 $\pm$ 3,46 (6)	4,05 $\pm$ 0,46 (6)	121,17 $\pm$ 4,03 (6)
Liquor	148,54 $\pm$ 5,29 (6)	2,82 $\pm$ 0,20 (6)	128,80 $\pm$ 3,02 (6)
OEDEM-TIERE			
Serum	153,27 $\pm$ 2,02 (12)	4,53 $\pm$ 0,33 (12)	122,00 $\pm$ 1,78 (12)
Liquor	156,67 $\pm$ 1,32 (12)	3,03 $\pm$ 0,06 (12)	136,33 $\pm$ 0,76 (12)

Wassergehaltes von $68,56 \pm 0,44$ bzw. $68,31 \pm 0,19$ ml/100 g TG auf $78,12 \pm 0,64$ ml/100 g TG (das entspricht einer Zunahme des Wassergehaltes um etwa 14%), während der Natrium- und Chloridgehalt um mehr als das Doppelte des Ausgangs- bzw. Normalwertes erhöht ist. PAPPIUS und GULATI (47) fanden entsprechende Ergebnisse.

Nucleus caudatus, Medulla oblongata und Cerebellum zeigen keine Änderungen gegenüber der Norm.

2. Natrium-, Kalium- und Chloridgehalt im Serum und Liquor

Alle Werte sind in Tab. 2 enthalten für die Normaltiere und die Gruppe der Ödemptiere. Die Konzentrationen von Natrium und Chlorid liegen im Liquor höher, die für Kalium niedriger als im Serum. 24 Stunden nach der Kälteläsion sind die Konzentrationen an Natrium, Kalium und Chlorid im Liquor und Serum insgesamt höher als bei den Normaltieren.

3. Metabolitveränderungen im Gehirn beim Ödem nach lokaler Kälteläsion

Zur Gewebsentnahme für die Metabolite diente eine vorgekühlte Gefrierstopzange. Der Lactat/Pyruvat-Quotient kann als Maß für die Güte der Frierstopptechnik betrachtet werden (42). Mit der hier angewandten Frierstopfmethode wurde bei den Normaltieren ein Quotient von ca. 16 erreicht. Andere Autoren fanden mit komplizierteren Methoden bei anderen Tierspezies niedrigere Werte (41, 57). Gegenüber den Normaltieren, bei denen die Versuchszeit 4 Stunden betrug, ist in der Kontrollhemisphäre der Ödemptiere, mit Ausnahme einer deutlichen Erniedrigung des Glucosegehaltes, keine Änderung nachzuweisen (Tab. 3). Die Tatsache, daß die auf

b. 3 Metabolitgehalte im Gehirn von Normaltieren und Oedemtieren. Bei letzteren sind die Werte für die Kontrollhemisphäre, die blaufärbten und ungefärbten Areale der geschädigten Hemisphäre angegeben.

	CrP	Creatin	ATP	ADP	Glucose	Lactat	Pyruvat	FDP	HMP
normal- ere 5	2,24 $\pm$ 0,29	7,38 $\pm$ 0,33	1,83 $\pm$ 0,23	0,63 $\pm$ 0,16	3,06 $\pm$ 0,82	2,03 $\pm$ 0,11	0,13 $\pm$ 0,04	0,05 $\pm$ 0,01	0,10 $\pm$ 0,01
a- oll- mis- äre 10	2,29 $\pm$ 0,19	6,77 $\pm$ 0,38	1,81 $\pm$ 0,13	0,77 $\pm$ 0,06	1,88 $\pm$ 0,20	2,36 $\pm$ 0,69	0,11 $\pm$ 0,02	0,05 $\pm$ 0,01	0,06 $\pm$ 0,01
a-ge- rbte nde 10	1,17 $\pm$ 0,22 ^{***}	6,38 $\pm$ 0,68	1,26 $\pm$ 0,13 ^{**}	0,64 $\pm$ 0,05	1,50 $\pm$ 0,22	4,53 $\pm$ 0,93 [*]	0,12 $\pm$ 0,02	0,06 $\pm$ 0,01	0,06 $\pm$ 0,02
ge- rbte nde 10	1,73 $\pm$ 0,26 ^{+●}	7,02 $\pm$ 0,38	1,73 $\pm$ 0,09 ⁺⁺	0,65 $\pm$ 0,05	2,12 $\pm$ 0,49	4,48 $\pm$ 1,09	0,13 $\pm$ 0,02	0,06 $\pm$ 0,01	0,05 $\pm$ 0,01

Angegeben sind die Mittel aller Einzelwerte ($\bar{x}$ + $S\bar{x}$) und die Anzahl (n) aller Einzelwerte. Alle Angaben in μ mol/g FG. Das Ergebnis der Signifikanzprüfung (t-Test nach STUDENT) zw. Kontrollhemisphäre und blaufärbter Rinde (Symbol *), zw. Kontrollhemisphäre und ungefärbter Rinde (Symbol +) und blaufärbter gegenüber ungefärbter Rinde (Symbol ●) ist in den einzelnen Spalten wiedergegeben: * (+,.) = $p < 0,05$; ** (++,..) = $p < 0,01$; *** (+++,...) = $p < 0,001$.

eine Hypoxie sehr sensiblen Metabolite CrP, ATP und Lactat (41, 42, 57, 65, 66) fast identisch sind, weist auf die Einhaltung der physiologischen Bedingungen während der gesamten Versuchsdauer hin. Die Abnahme der Glucose läßt sich vermutlich durch die 24-stündige Nahrungskarenz erklären. Bei einem Vergleich zwischen den blaugefärbten Arealen der Rinde (bzw. subcorticaler weisser Substanz) mit den Kontrollwerten der kontralateralen Hemisphäre zeigen sich deutliche Unterschiede. CrP und ATP waren signifikant abgefallen und Lactat war signifikant angestiegen. Der Glucosegehalt war im Ödem ebenfalls reduziert, ein signifikanter Unterschied ließ sich allerdings nicht nachweisen.

Da diese Werte lediglich den Gewebsgehalt der Metabolite angeben, bei den Versuchen sich aber sowohl der Wassergehalt des Gewebes und der Anteil des Extrazellulärtraumes (24) verändern, vermag nur die Angabe der intrazellulären Konzentrationen die tatsächlich beim Ödem eingetretenen Änderungen zu vermitteln. Die intrazellulären Konzentrationen ließen sich unter Verwendung des früher von uns gemessenen Extrazellulärtraumes bei dieser Ödemform, der bei den Normaltieren 9,3%, in der Kontrollhemisphäre 10,9%, im Ödem 15,34% und in der ungefärbten Cortex 10,21% betrug (30, 56), errechnen (Tab. 4). Es zeigt sich auch hier, daß im Ödemgebiet die zellulären Konzentrationen von CrP, ATP und Glucose signifikant reduziert und die Lactatkonzentrationen signifikant angestiegen sind. Interessanterweise findet sich aber auch in den ungefärbten Arealen der geschädigten Hemisphäre eine deutliche Abnahme der intrazellulären CrP-Konzentration und eine Erhöhung der Lactatkonzentration.

Bei der Entnahme des Gewebes zur Metabolitbestimmung mit einer

Tab. 4

Intracelluläre Metabolitkonzentrationen von Normaltieren und Oedemtieren. Bei letzteren sind die Werte für die Kontrollhemisphäre, die blaugefärbten und ungefärbten Areale der geschädigten Hemisphäre angegeben. Die Werte in Klammern darunter stellen Korrekturen dar, wobei zur Berechnung ein Kinderanteil von 75% und ein Markanteil von 25% zugrunde gelegt wurde.

	Normaltiere	O e d e m t i e r e		
		Kontrollhem.	blaugefärbte K.	ungefärbte K.
CrE	3,10±0,16 (6) (3,24±0,17)	3,39±0,31 (10) (3,47±0,29)	1,79±0,33 ⁺ (10) (1,89±0,35)	2,47±0,37 (10) (2,58±0,39)
CREATIN	10,34±0,21 (6) (10,83±0,22)	9,73±0,54 (10) (10,24±0,57)	9,71±1,04 (10) (10,29±1,11)	9,98±0,54 (10) (10,43±0,56)
ATP	2,57±0,13 (6) (2,69±0,14)	2,60±0,19 (10) (2,72±0,20)	1,02±0,20 ⁺ (10) (2,03±0,22)	2,45±0,12 ⁺ (10) (2,51±0,29)
ADP	0,88±0,09 (6) (0,92±0,10)	1,11±0,09 (10) (1,17±0,09)	0,97±0,07 (10) (1,02±0,07)	0,92±0,07 (10) (0,96±0,08)
ATP/ADP	3,16±0,51 (6) (3,16±0,51)	2,44±0,25 (10) (2,44±0,25)	2,08±0,26 (10) (2,04±0,23)	2,86±0,32 ⁺ (10) (2,33±0,29)
GLUCOSE	3,55±0,47 (6) (3,70±0,49)	2,15±0,27 (10) (2,24±0,28)	1,42±0,35 ⁺ (10) (1,33±0,37)	2,36±0,64 (10) (2,46±0,67)
LACTAT	2,09±0,61 (6) (2,82±0,63)	2,96±0,95 (10) (3,10±1,00)	6,37±1,37 ⁺ (10) (6,65±1,46)	5,97±1,47 (10) (6,24±1,54)
PYRUVAT	0,17±0,03 (6) (0,18±0,03)	0,13±0,03 (10) (0,14±0,03)	0,15±0,03 (10) (0,15±0,03)	0,16±0,03 (10) (0,16±0,03)
LACT./PYR.	16,67±3,09 (6) (16,68±3,10)	20,95±2,95 (10) (21,02±2,99)	48,40±8,75 ⁺⁺ (10) (51,38±9,77)	40,07±6,53 (10) (40,16±6,55)

Angegeben sind die Mittel aller Einzelwerte ($\bar{x} + S\bar{x}$), in Klammern die Anzahl (n) aller Einzelwerte. Alle Angaben in μ mol/ml intracelluläres Wasser. Statistische Prüfung der Unterschiede für die Differenz zweier Mittelwerte mit dem t-Test (nach STUDENT). $p < 0,05 = +$ (bzw. *); $p < 0,01 = ++$ (bzw. **); $p < 0,001 = +++$ (bzw. ***). Verglichen wurde Kontrollhemisphäre mit blaugefärbten Arealen (Symbol +) und blaugefärbte und ungefärbte Areale (Symbol *).

Tab. 5 Glucose-, Lactat- und Pyruvatgehalt im Blut und Liquor bei Normaltieren und bei Oedemtieren.

	KONTROLLTIERE		OEDEMTIERE	
	Blut	Liquor	Blut	Liquor
GLUCOSE	5,63 ± 0,28 (6)	5,25 ± 0,45 (6)	4,01 ± 0,50 (10) ⁺⁺	3,51 ± 0,25 (10) ⁺⁺
LACTAT	1,12 ± 0,19 (6)	1,73 ± 0,20 (6)	1,66 ± 0,38 (10)	2,81 ± 0,74 (10) ⁺
PYRUVAT	0,08 ± 0,01 (6)	0,17 ± 0,02 (6)	0,10 ± 0,02 (10)	0,21 ± 0,03 (10)
LACT./PYR.	16,80 ± 3,89 (6)	10,82 ± 1,37 (6)	18,45 ± 3,70 (10)	14,86 ± 3,53 (10) ⁺

Angegeben sind $\bar{x} + S\bar{x}$. In Klammern Anzahl der Einzelwerte. Alle Angaben im Blut und Liquor in μ mol/ml. Statistische Prüfung der Unterschiede mit dem t-Test (nach STUDENT) für die Differenz zweier Mittelwerte. $p < 0,05$ (Symbol +); $p < 0,01$ (Symbol ++); $p < 0,001$ (Symbol +++)

vorgekühlten Gefrierstopzange konnte häufig nicht vermieden werden, daß neben der Cortex etwas subcorticale weiße Substanz mit-erfaßt wurde. Da die Veränderungen des EZR im Mark beim Ödem wesentlich ausgeprägter sind als in der Cortex (24, 56), wurde eine Korrektur eingeführt und als Annahme zur Berechnung ein Rindenanteil von 75% und ein Markanteil von 25% zugrunde gelegt (siehe Methode). Die Werte sind zum Vergleich in Tab. 4 in Klammern angegeben. Es ist ersichtlich, daß die intrazellulären Konzentrationen insgesamt zwar höher liegen, die Unterschiede zu den Ödemarealen aber eine ähnliche Größenordnung zeigen. Das zeigt, daß eine Miterfassung von weißer Substanz die Werte nicht wesentlich verfälscht.

4. Glucose, Lactat und Pyruvat im Blut und Liquor

Gegenüber den Kontrolltieren findet sich bei den Ödementieren im Liquor ein signifikanter Anstieg an Lactat, des Lactat/Pyruvat-Quotienten sowie eine Abnahme der Glucosekonzentration (Tab. 5). Der Abfall der Glucose und der Anstieg des Lactat im Blut der Ödementiere ist sowohl durch die lange Versuchszeit von 4 Stunden (Tab. 5), als auch durch die 24-stündige Nahrungskarenz zwischen Induktion des Ödems und Versuchsbeginn bedingt. Darauf weist das Ergebnis bei 6 Ödementieren hin (Tab. 6), bei denen sowohl am Versuchsbeginn als auch 4 Stunden später die Untersuchungen im Blut vorgenommen wurden. Bereits am Versuchsbeginn lag eine Erniedrigung des Glucosegehaltes vor, die sich während des Versuchsablaufes noch verstärkte.

Tab. 6. Glucose, Lactat, Pyruvat und Lactat/Pyruvat-Quotient der Ödementiere bei Versuchsbeginn und 4 Stunden später bei Versuchsende.

	Versuchsbeginn	Versuchsende
GLUCOSE	4,44 $\pm$ 0,60 (6)	3,86 $\pm$ 0,58 (6)
LACTAT	1,07 $\pm$ 0,18 (6)	1,27 $\pm$ 0,28 (6)
PYRUVAT	0,08 $\pm$ 0,01 (6)	0,07 $\pm$ 0,02 (6)
LACT./PYR.	13,18 $\pm$ 3,52 (6)	22,99 $\pm$ 5,99 (6)

Angegeben sind $\bar{x} + S\bar{x}$. In Klammern Anzahl der Einzelwerte.
Die Angaben für Glucose, Lactat und Pyruvat in $\mu\text{Mol/ml}$ Blut.

Die Abb. 2 zeigt einen Vergleich der Konzentrationen von Glucose, Lactat bzw. des Lactat/Pyruvat-Quotienten zwischen den Normaltieren und den Ödementieren im Blut, Liquor (CSF) und dem Intrazellulärraum des blaugefärbten, ödematösen Areals. Bei den Tieren mit einer lokalen Kältelesion findet sich ein signifikanter Abfall der Glucose und eine Zunahme der Lactatkonzentration bzw. des Lactat/Pyruvat-Quotienten.

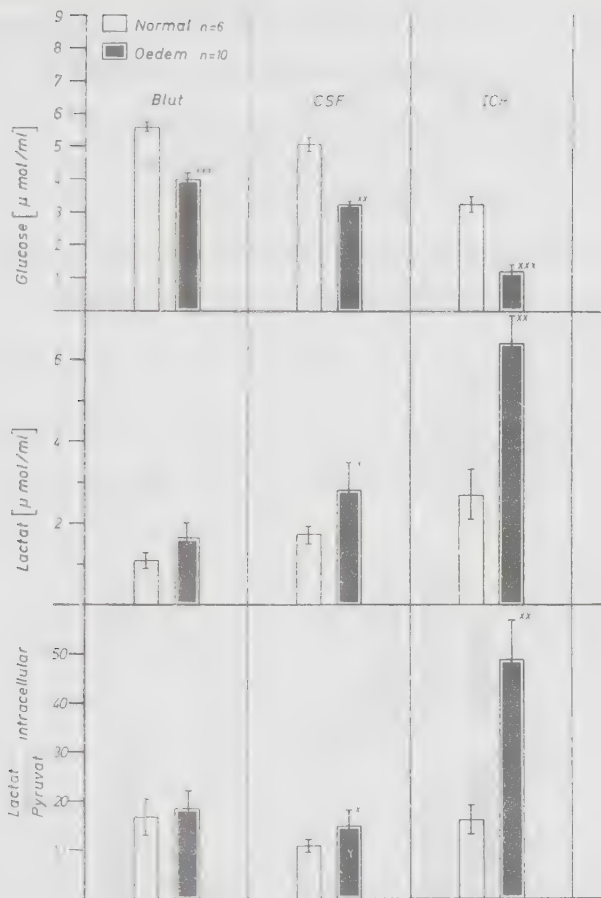


Abb. 2. Vergleich der Konzentrationen von Glucose und Lactat sowie des Lactat/Pyruvat-Quotienten im Blut, CSF und im Intrazellulärraum von Normaltieren (offene Säulen; $n = 6$) und Ödementieren (schwarze Säulen; $n = 10$). Die intrazellulären Konzentrationen der Ödementiere gelten für die ödematösen, blaufärbten Areale. Die mit x bezeichneten Säulen unterscheiden sich signifikant von den Normalwerten.
 $p < 0,05 = x$; $p < 0,01 = xx$; $p < 0,001 = xxx$.

In Abb. 3 sind die Konzentrationen an Glucose und Lactat im Blut sowie im Extra- und Intrazellulärraum des Gehirns bei den Ödem-tieren einander gegenübergestellt. Es zeigt sich, daß für Glucose ein deutliches Konzentrationsgefälle vom Blut über den EZR des Gehirns (CSF) zu dem Zellraum hin besteht. Umgekehrt ist die Lactatkonzentration am niedrigsten im Blut und steigt zum CSF (Li-quor) bzw. zum Intrazellulärraum des Kontrollareals und des Ödem-areals signifikant an.

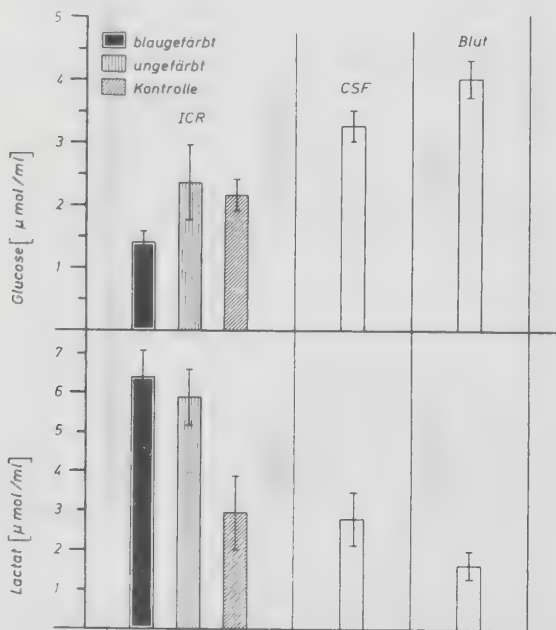


Abb. 3. Vergleich der Konzentrationen an Glucose und Lactat im Blut, Extrazellulärraum (CSF) und Intrazellulärraum (ICR) des Gehirns beim Ödem nach lokaler Kälteschädigung. Die Berechnung der intrazellulären Konzentrationen wurde unter Benutzung der Werte für den EZR der einzelnen Areale durchgeführt.

5. Intrazelluläre Metabolit- und Elektrolytkonzentrationen

Gegenüber den Normalwerten und den Werten in der kontralateralen Kontrollhemisphäre findet sich in den blaugefärbten Zonen der Cortex eine signifikante Zunahme der Natriumkonzentration, während die intrazelluläre Kaliumkonzentration signifikant abnahm. Für Chlorid fand sich keine statistisch gesicherte Zunahme (Tab. 7). In Abb. 4 sind die intrazellulären Konzentrationen an Na^+ , K und ATP des Kontrollareals denen des ödematösen Areals der kontralateralen Hemisphäre gegenübergestellt. Die Abbildung zeigt, daß in den Ödemarealen einerseits die zellulären ATP-Konzentrationen signifikant erniedrigt, andererseits die zellulären Konzentrationen für Natrium signifikant erhöht bzw. für Kalium signifikant erniedrigt sind.

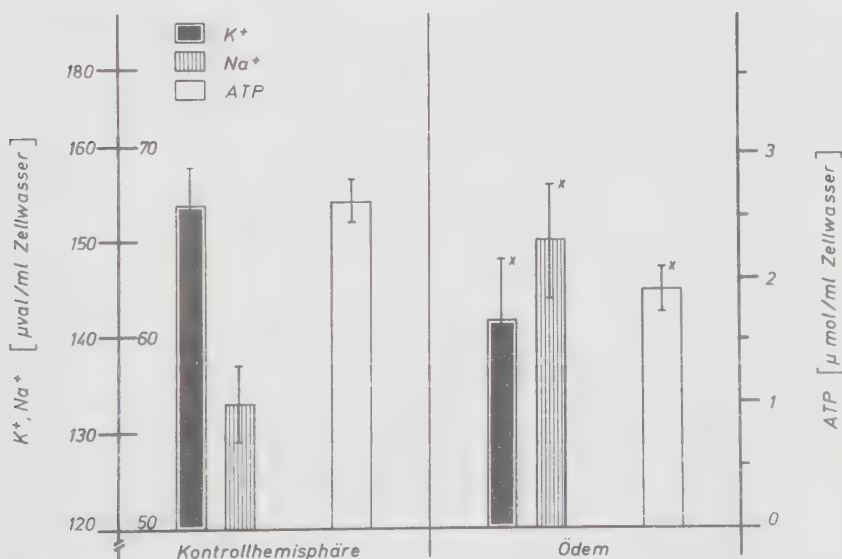


Abb. 4. Veränderungen der intrazellulären Konzentrationen von Na^+ , K^+ und ATP bei den ödematösen, blaugefärbten Arealen gegenüber den Arealen der Kontrollhemisphäre. Die mit x bezeichneten Säulen unterscheiden sich signifikant ($p < 0,05$) von den Kontrollwerten.

Tab. 7

Intracellulärer Wassergehalt und intracelluläre Konzentrationen von Natrium, Kalium und Chlorid bei Normaltieren und Oedemtieren. Bei letzteren sind die Werte für die Kontrollhemisphäre, die blauefärbten und ungefärbten Arealen der geschädigten Hemisphäre angegeben; in Klammern die Korrekturen, wobei ein Rindenanteil von 75% und ein Markanteil von 25% zugrunde gelegt wurde.

	Normaltiere	O e d e m t i e r e		
		Kontrollhem.	blaufärbtes A.	ungefärbtes A.
WASSER	370,24 ± 3,53 (6) (305,61 ± 3,29)	356,55 ± 2,65 (12) (293,10 ± 2,37)	345,90 ± 6,04 ⁺ (12) (315,71 ± 6,49)	362,60 ± 2,95 (12) (301,12 ± 2,32)
NATRIUM	60,05 ± 3,01 (6) (64,71 ± 2,94)	56,44 ± 2,07 (12) (60,80 ± 1,90)	65,11 ± 3,39 ⁺ (12) (66,67 ± 3,00)	56,78 ± 1,51 (12) (61,02 ± 1,48)
KALIUM	153,12 ± 9,00 (6) (160,92 ± 3,44)	154,83 ± 4,07 (12) (164,05 ± 3,64)	141,89 ± 6,38 ⁺ (12) (138,30 ± 5,89)	156,22 ± 3,72 (12) (165,39 ± 3,80)
CHLORID	44,42 ± 2,17 (6) (48,20 ± 1,91)	44,91 ± 2,10 (12) (51,21 ± 2,50)	48,84 ± 3,77 (12) (51,66 ± 3,51)	42,76 ± 3,45 (12) (45,81 ± 2,89)

Angegeben sind die Mittel aller Einzelwerte ($\bar{x} \pm S\bar{x}$); in Klammern die Anzahl (n) aller Einzelwerte. Die Angaben für den Wassergehalt in ml/100 g TG, für Natrium, Kalium und Chlorid in mval/l. Statistische Prüfung mit dem t-Test (nach STUDENT) für die Differenz zweier Mittelwerte. Verglichen wurde bei den Oedemtieren das blaufärbte Areal mit der Kontrollhemisphäre (Symbol +). $p < 0,05 = +$; $p < 0,01 = ++$; $p < 0,001 = +++$.

DISKUSSION

1. Metabolitkonzentrationen im Hirngewebe und in der intrazellulären Flüssigkeit

Nach den vorliegenden Ergebnissen tritt im ödematösen Gewebe eine signifikante Verminderung der intrazellulären Energiespeicher CrP und ATP, bzw. des ATP/ADP-Quotienten auf. Gleichzeitig findet sich eine signifikante Erhöhung der intrazellulären Lactatkonzentration und des Lactat/Pyruvat-Quotienten sowie eine Abnahme der intrazellulären Glucosekonzentration. Dieselben Veränderungen konnten REULEN und Mitarbeiter (52) auch im ödematösen Gewebe um Hirntumoren nachweisen.

Der intrazelluläre Lactat/Pyruvat-Quotient verläuft nach WILLIAMSON et al. (69) in etwa parallel dem Redox-Zustand des intrazellulären (zytoplasmatischen) NADH/NAD⁺-Systems, entsprechend der Formel

$$(1) \quad \frac{\text{NADH}}{\text{NAD}^+} = \frac{(\text{Lactat})}{(\text{Pyruvat})} \times \frac{1,11 \times 10^{-11}}{(\text{H}^+)_i};$$

wobei $(\text{H}^+)_i$ der negative Antilogarithmus von pH_i und $1,11 \times 10^{-11}$ die Äquilibriumkonstante dieser Gleichung darstellt (28). Demnach vermag der Lactat/Pyruvat-Quotient eine wichtige Information über das Vorliegen einer intrazellulären Hypoxie zu liefern, sofern die intrazelluläre H^+ -Ionenkonzentration bekannt ist.

In einem homogenen System ist

$$(2) \quad (\text{H}^+) = \frac{\text{pCO}_2 \times S \times K'}{(\text{HCO}_3^-)};$$

wobei S die Löslichkeit durch CO_2 in mmol/kg/mm Hg und K' die Ionisationskonstante der Kohlensäure darstellt (28, 62, 69).

Wenn also der $p\text{CO}_2$ sich (wie unter den vorliegenden Versuchen) nicht verändert, so wird die intrazelluläre H^+ -Ionenkonzentration im wesentlichen von den Veränderungen der Milchsäurekonzentration bestimmt, wie KAASIK und Mitarbeiter nachgewiesen haben (33). Eine Erhöhung des Lactat/Pyruvat-Quotienten wird also unter den vorliegenden Bedingungen auf eine unzureichende Versorgung des Ödemgewebes mit Sauerstoff hinweisen. Die gleichzeitige Abnahme der beiden Energiespeicher CrP und ATP zeigt an, daß der pauschale Energiegewinn aus der Glykolyse und dem Krebszyklus den Energiebedarf nicht zu decken vermag (und daß der Energieumsatz reduziert ist).

Es stellt sich die Frage nach der Ursache dieser O_2 -Mangelversorgung (Hypoxie) im ödematösen Gewebe. Einerseits kann sowohl eine Verminderung der lokalen Durchblutung verantwortlich sein, so daß das O_2 -Angebot unzureichend wird. Als weitere Möglichkeit ist die Verlängerung der Diffusionsstrecken für Sauerstoff von der Kapillare zu den einzelnen Zellen durch die Wassereinlagerung in Betracht zu ziehen. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen weisen mehr auf die erstere Möglichkeit hin. In den entfernteren, nicht blaugefärbten Arealen, in denen der Wasser- und Natriumgehalt im Gewebe nicht erhöht war, fanden sich trotzdem schon die ersten Zeichen einer Gewebshypoxie mit einem Anstieg des Lactatgehaltes und einer Verringerung des CrP-Gehaltes. In neueren Versuchen von FREI et al. (26) und REULEN et al. (52), bei denen nach einer lokalen Kälteschädigung und beim Ödem in der Umgebung von Hirntumoren gleichzeitig die regionale Durchblutung gemessen wurde, zeigt sich tatsächlich eine deutliche Abnahme der regionalen Zirkulation in den Arealen, die eine Gewebshypoxie aufwiesen. Nach diesen Untersuchungen trat ein Anstieg der Lactatkon-

zentration bzw. des Lactat/Pyruvat-Quotienten und ein Abfall der CrF-Konzentration im Gewebe dann ein, wenn die Durchblutungsverminderung zu einer venösen Hypoxie mit einem Abfall des venösen pO_2 unter 20 mm Hg führte.

2. Lactat, Lactat/Pyruvat-Quotient und Glucose in der extrazellulären Flüssigkeit

Im CSF der Tiere mit einer lokalen Kälteläsion war die Lactat-Konzentration mit $2,81 \pm 0,74 \mu\text{Mol/ml}$ und der Lactat-Pyruvat-Quotient mit $14,86 \pm 3,53$ signifikant gegenüber den Normaltieren erhöht und der pH erniedrigt (26). Da der EZR im Gehirn nach neueren Messungen von REULEN et al. (53), BAETHMANN et al. (4) und WOODWARD et al. (70) zwischen 10% und 15% beträgt, und für verschiedene Ionen wie Sucrose, Inulin, J^{131} und Sulfat (8, 24, 25, 43, 70) eine ungehinderte Diffusion vom CSF in den Extrazellulärraum des Gehirnes nachgewiesen wurde, während an der Bluthirnschranke (BHS) eine deutliche Permeationsverzögerung für dieselben Ionen besteht (8, 13, 23, 43, 48), wird heute in Kenntnis der Ergebnisse von PAPPENHEIMER (46) angenommen, daß der CSF und die interstitielle Flüssigkeit unter steady-state-Bedingungen dieselbe Zusammensetzung besitzen. Das würde bedeuten, daß bei den Ödemitieren im gesamten EZR des Gehirns die Lactat-Konzentration erhöht und die Glucose-Konzentration erniedrigt ist.

Was ist die Ursache des Anstieges der Lactatkonzentration im EZR? Ein Übertritt aus dem Blut, der bei einer intakten Bluthirnschranke nach SCHMAHL und Mitarbeitern (58) nicht möglich ist, wäre theoretisch im Randgebiet der Läsion, wo die BHS geschädigt ist und die Ödemflüssigkeit und Albumin (KLATZO et al. und BAKAY et HAQUE) (5, 34, 35) aus den Gefäßen in den interstitiellen Raum

übertritt, zu erwägen. Bei den vorliegenden Bedingungen war die Lactatkonzentration im Blut jedoch immer niedriger als im CSF. Deshalb liegt die Annahme nahe, daß das Lactat im EZR aus dem Intrazellulärraum der Ödembereiche stammt. Da für Lactat keine speziellen Translokations-Mechanismen zwischen dem Intra- und Extrazellulärraum im Gehirn bekannt sind, kann angenommen werden, daß der Übertritt entlang dem Konzentrationsgefälle durch Diffusion geschieht. SIESJÖ, GRANHOLM et KJÄLLQUIST sowie KAASIK et al. (32, 61) weisen auch darauf hin, daß ein Netto-Fluß von Milchsäure aus der Zelle in den CSF bei einer Hypoxie von dem Konzentrationsgradient und der pH-Differenz (intracellular acidosis) abhängig ist. Diese Autoren fanden nach einer globalen Gewebshypoxie im Gehirn ebenfalls regelmäßig einen Anstieg von Lactat und des Lactat/Pyruvat-Quotienten im CSF, der wegen dem relativ langsamen "turnover" des CSF lange andauert. Demnach kann eine Lactaterhöhung mit der daraus resultierenden Lactacidosis (71) im Liquor beim cerebralen Ödem anzeigen, ob eine Störung der Mikrozirkulation mit Gewebshypoxie vorliegt.

Wenn also im ödematösen Gewebe ein fortwährender Lactatausstrom aus den Zellen in die extrazelluläre Flüssigkeit stattfindet und die Verteilung der Substanzen im interstitiellen Raum durch Diffusion abläuft, so muß im örtlichen Bereich die extrazelluläre Lactatkonzentration höher sein als die mittlere CSF-Konzentration, d.h. es muß ein Konzentrationsgefälle vom Ödemgebiet zu den normalen ungeschädigten Randzonen und dem CSF bzw. dem Extrazellulärraum der kontralateralen Hemisphäre hin bestehen. Ein solches Konzentrationsgefälle wurde auch bei der Bestimmung des EZR im Gehirn für Indikatoren beobachtet wie z.B. Inulin-C¹⁴, Sucrose,

J¹³¹ und Natrium-S³⁵-Thiosulfat (4, 24, 43, 44, 70). Das ist insofern von Bedeutung, als mit einer örtlichen extrazellulären Lactatakkumulation auch die örtliche extrazelluläre HCO_3^- -Konzentration und damit der örtliche extrazelluläre pH abfällt (27). Die Beobachtung von COTEV et al. (21), daß nach einer cerebralen Hypoxie der cortical gemessene extrazelluläre pH stärker abfiel als der CSF-pH, bestätigt diese Überlegungen eines örtlich verschiedenen pH-Wertes. Die Vorstellung unterschiedlicher regionaler extrazellulärer pH-Werte beim Ödem, wie sie auch beim Ödem um Hirntumoren gemessen wurden (45), ist von eminenter Bedeutung, da der interstitielle pH für die Regulation der Hirndurchblutung verantwortlich ist (40, 68). So kann bereits ein Anstieg des Lactat/Pyruvat-Quotienten im CSF von 9 auf 19 mit einem Abfall des CSF-pH von 7,36 auf 7,31 zu einer deutlichen cerebralen Hyperämie führen (71). Es ist deshalb von großem Interesse zu prüfen, ob dieser Einfluß der örtlichen bzw. generalisierten Lactatakkumulation unter den Bedingungen des Ödems noch auf den CBF (cerebrale Hirndurchblutung) besteht. Diese Zusammenhänge werden in einer nachfolgenden Arbeit behandelt.

3. Intrazelluläre Metabolit-Veränderungen und Elektrolyt-Verteilung

Nach der heute gültigen Theorie hängt die Regulation des intrazellulären Flüssigkeitsvolumens von der Kontrolle des Kationengehaltes der Zellen ab. Die Zelle kontrolliert ihren Kationengehalt durch aktive Transportsysteme für Na^+ und K^+ , welche vektorielle Eigenschaften besitzen, d.h. das Natrium transportierende System "pumpt" Na^+ aus dem intrazellulären in das extrazelluläre Compartment und das Kalium transportierende System arbeitet in umgekehrter Richtung (63, 64). Diese Transportsysteme, die möglicherweise gekoppelt sind, benötigen energie-reiche Verbindungen wie

z.B. ATP oder andere energiereiche Zwischenverbindungen. Demnach ist die Aktivität der Transportsysteme sehr stark von einer Nachlieferung der energiereichen Verbindungen abhängig. Da diese vorwiegend während der Atmungskettenphosphorylierung synthetisiert werden, wird eine Störung dieser Prozesse, etwa durch Hypoxie, zu einer Hemmung der Transportsysteme führen.

Nach einer lokalen Kälteschädigung entwickelt sich ein vorwiegend extrazelluläres Ödem in der unmittelbar an die Läsion angrenzenden Cortex, vor allem aber in der weissen Substanz (7, 11, 24, 37). Daneben findet sich aber eine Zunahme des intrazellulären Flüssigkeitsvolumens mit einer Zunahme der intrazellulären Natriumkonzentration und einer Abnahme der intrazellulären Kaliumkonzentration (24, 56). Nach den vorliegenden Ergebnissen zeigt die Zunahme der intrazellulären Natriumkonzentration und die Abnahme der Kaliumkonzentration eine Abhängigkeit von der zellulären ATP-Konzentration (Abb. 4). Es kann daher vermutet werden, daß die sich im Ödemgebiet ausbildende Gewebshypoxie für diese Zunahme des Zellvolumens verantwortlich ist. Offenbar muß aber die Hypoxie eine kritische Grenze unterschreiten, um solche Veränderungen zu verursachen, denn in den weiter entfernt liegenden Arealen, in denen die zelluläre ATP-Konzentration noch unverändert war und lediglich die CrP-Konzentration und die Lactatkonzentration ab- bzw. zunahmen, fehlten auch die intrazellulären Elektrolytveränderungen.

Die Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen von REULEN sowie REULEN und BAETHMANN, bei denen gezeigt wurde, daß durch eine primäre Störung der Synthese von energiereichen Verbindungen (Hypoxie, Dinitrophenol) oder einer Hemmung der aktiven Ionentransportsysteme (Kälte, Ouabain) ein

intrazelluläres cerebrales Ödem erzeugt werden konnte (20, 49, 50, 55).

Die vorliegenden Untersuchungen sind deshalb von großem Interesse, da sie zeigen, daß auch das Zwischenglied zu der regelmäßig in elektronenmikroskopischen Untersuchungen beobachtete Zellschwellung bei einem primär extrazellulärem Ödem (wie es z.B. bei traumatischen Schädigungen des Gehirns oder aber um Hirntumoren gefunden wird) vermutlich in einer Gewebshypoxie zu suchen ist (2, 3, 40, 59). Die zu der beobachteten Gewebshypoxie führenden Mechanismen müssen bei dieser Ödemform noch überprüft werden.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Es sollte die Frage untersucht werden, ob a) bei einem primär extrazellulären Ödem Störungen des zellulären Energiestoffwechsels auftreten, welche auf eine lokale Hypoxie hinweisen und b) solche Veränderungen auch im Liquor als diagnostisches Kriterium nachgewiesen werden können. Das Ödem wurde durch eine lokale Kältelesion der rechten Hirnhemisphäre beim Hund ausgelöst. Die Ödematösen Areale wurden durch Verabreichung eines Vitalfarbstoffes (Evans-Blau) sichtbar gemacht. 24 Stunden später wurde der Wasser- und Elektrolytgehalt der Rinde und der weissen Substanz sowie Creatin, CrP, ATP, ADP, Glucose, Lactat und Pyruvat in den gefärbten und den ungefärbten Arealen der geschädigten Hemisphäre sowie in der Kontrollhemisphäre bestimmt. Im Blut und Liquor wurden Lactat, der Lactat/Pyruvat-Quotient, sowie Glucose ermittelt.

In dem ödematösen blaugefärbten Hirngewebe kam es zu einer signifikanten Erniedrigung der intrazellulären Konzentrationen an CrP, ATP und Glucose sowie einer Erhöhung an Lactat bzw. des Lactat/Pyruvat-Quotienten gegenüber den ungefärbten Arealen und den Kontrollarealen. Die Zunahme der intrazellulären Natriumkonzentration und die Abnahme der intrazellulären Kaliumkonzentration zeigt eine Abhängigkeit von der zellulären ATP-Konzentration. Im Liquor und EZR war Lactat sowie der Lactat/Pyruvat-Quotient bei den Ödementieren signifikant erhöht und die Glucosekonzentration erniedrigt. Als Ursache des Zusammenbruchs der energiereichen Phosphate und des Lactat/Pyruvat-Quotienten im Intrazellulärraum der ödematösen Areale wird eine lokale Gewebshypoxie diskutiert. Die extrazelluläre Lactacidose ist vermutlich durch einen Ausstrom von Lactat aus dem ödematösen IZR bedingt. Den Veränderungen im Liquor kommt damit eine wichtige diagnostische Bedeutung zu.

L I T E R A T U R

1. ADAM, H.: Adenosin-5'-diphosphat und Adenosin-5'-monophosphat.
In: H.U. Bergmeyer, Methoden der enzymatischen Analyse, S. 573
Weinheim/Bergstraße, Verlag Chemie, 1962
2. ALEU, F.P., L. Edelmann, R. Katzmann, and C.C. Scheinberg:
Ultrastructural and biochemical analysis in cerebral edema associated with experimental mouse gliomas.
J. Neuropath. exper. Neurol. 23, 253-263 (1964)
3. ALEU, F.P., R. Katzmann, and R.D. Terry:
Fine structure and electrolyte analysis of cerebral edema induced by alkyl-tin intoxication.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 22, 403-413 (1963)
4. BAETHMANN, A., U. Steude, S. Horsch und W. Brendel:
Einige Ergebnisse zur Bestimmung des Extrazellulär-
lärärraumes im ZNS von Ratten.
Pflügers Arch. 307, 113 (1969)
5. BAKAY, L., and I. ul Haque:
Morphological and chemical studies in cerebral edema.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 23, 393 (1964)
6. BAKAY, L., T.F. Hueter, H. Ballantine Jr., and D. Sosa:
Ultrasonically produced changes in the blood-brain-barrier.
Arch. Neurol. Psychiat. 76, 457-476 (1956)
7. BAKAY, L., and I.C. Lee: Cerebral edema.
Springfield, III.: Ch. C. Thomas, 1965

8. BARLOW, C.F., N.S. Domek, M.A. Goldberg, and L.J. Roth:
Extracellular brain space measured S^{35} -sulfate.
Arch. Neurol. 5, 102-110 (1961)
9. BERNT, E., H.U. Bergmeyer und H. Möllering: Creatin.
In: H.U. Bergmeyer, Methoden der enzymatischen
Analyse, S. 407
Weinheim/Bergstraße, Verlag Chemie, 1962
10. BETZ, E., and D. Heuser:
Cerebral cortical blood flow during changes of
acid-base equilibrium of the brain.
J. appl. Physiol. 23, 726 (1967)
11. BLAKEMORE, W.F.: The fate of escaped plasma protein after
thermal necrosis of the rat brain.
J. Neuropath. Exper. Neurol. 28, 1 (1969)
12. BÖHRINGER, C.F. & Söhne GmbH, Mannheim:
Firmenschriften der Biochemica-Test-Kombination
für Lactat-, Pyruvat- und Glucosebestimmung.
13. BOURKE, R.S., E.S. Greenberg, and B. Tower:
Variation of cerebral cortex fluid spaces in
vivo as a function of species brain size.
Amer. J. Physiol. 208, 682-692 (1965)
14. BÜCHER, Th., R. Czok, W. Lamprecht und E. Latzko: Pyruvat.
In: H.U. Bergmeyer, Methoden der enzymatischen
Analyse, S. 253
Weinheim/Bergstraße, Verlag Chemie, 1962
15. BÜCHER, Th. und H.J. Hohorst:
D-Fructose-1,6-diphosphat.
In: H.U. Bergmeyer, Methoden der enzymatischen
Analyse, S. 246
Weinheim/Bergstraße, Verlag Chemie, 1962

16. BURCK, H.C.: Veraschungsschnellmethode zur flammenphoto-
metrischen Bestimmung von Gewebs-Natrium und
-Kalium.
Klin. Wschr. 39, 751 (1961)
17. CLASEN, R.A., D.V.L. Brown, S. Leavitt, G. Carnecki, and
G.M. Hass:
Reserpine in experimental cerebral edema.
Neurol. 16, 1194-1204 (1966)
18. CLASEN, R.A., P.M. Cooke, S. Pandolfi, D. Body, and A.J.
Raimondi:
Experimental cerebral edema produced by focal
freezing. I: An anatomic study utilizing vital
dye techniques.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 21, 579-596 (1962)
19. CLASEN, R.A., H.H. Sky-Peck, S. Pandolfi, and J. Laing:
The chemistry of isolated edema fluid in
experimental cerebral injury. In: Klatzo,
I., and F. Seitelberger. Brain edema.
Wien-New York, Springer, 1967
20. CORNOC J.C., Jr., N.K. Gonatas, and J.R. Feiermann:
Effects of intracerebral injection of Ouabain
on the fine structure of rat cerebral cortex.
Amer. J. Physiol. 51, 573-585 (1969)
21. COTEV, A., D. Cullen and J. Severinghaus:
Cerebral extracellular fluid acidosis induced
by hypoxia at normal and low pCO_2 .
Scand. J. clin. Lab. Invest., Suppl. 102,
III:E (1968)
22. CSÉRR, H.: Potassium exchange between cerebrospinal fluid,
plasma and brain.
Amer. J. Physiol. 209, 1219-1226 (1965)

23. DAVSON, H., M. Bradbury, and L. Bito:
Kinetics of cerebrospinal fluid exchanges.
In: Klatzo I., and F. Seitelberger, Brain
edema, p. 347.
Wien-New York, Springer, 1967
24. FENSKE, A.: Extrazellulärraum und Elektrolytgehalt beim
Ödem des Hundehirns nach lokaler Kälteschädigung.
Inauguraldissertation, Mainz 1971
25. FENSTERMACHER, J.D., and M.O. Barlett:
Sucrose space measurements in the rabbit central
nervous system.
Amer. J. Physiol. 212, 1268-1272 (1967)
26. FREI, H.J., W. Pöll, H.J. Reulen, M. Brock, and K. Schürmann:
Regional energy metabolism, tissue lactate content
and rCBF in cold injury edema.
In: R.W. Ross Russel. Brain and blood flow,
p. 125-129, Pitman Medical and Scientific
Publishing CO LTD, London 1971
27. GRANHOLM, L., A.E. Kaasik, L. Nilsson, and B.K. Siesjö:
The lactate/pyruvate ratios of cerebrospinal
fluid of rats and cats related to the lactate/
pyruvate, the ATP/ADP, and the phosphocreatine/
creatine ratios of brain tissue.
Acta physiol. scand. 74, 398-409 (1968)
28. GRANHOLM, L., and B.K. Siesjö:
The effects of hypercapnia and hypocapnia upon
the cerebrospinal fluid lactate and pyruvate
concentrations and upon lactate, pyruvate, ATP,
ADP, phosphocreatine and creatine of cat brain
tissue.
Acta physiol. scand. 75, 257-266 (1969)

29. HASE, U.: Der extrazelluläre Raum in grauer und weißer Hirnsubstanz und die extra/intrazelluläre Ionenverteilung.
Inauguraldissertation, Mainz, 1970
30. HASE, U., H.J. Reulen, M. Samii, A. Fenske und K. Schürmann:
Die Bestimmung des extrazellulären Raumes in verschiedenen Arealen des Hundehirnes mit Natrium-S³⁵-Thiosulfat.
Pflügers Arch. 307, 114 (1969)
31. HOHORST, H.J.: L-(+)-lactat-Bestimmung mit Lactat-Dehydrogenase und DPN.
In: H.U. Bergmeyer, Methoden der enzymatischen Analyse, S. 266
Weinheim/Bergstraße, Verlag Chemie, 1962
32. KAASIK, A.E., L. Nilsson, and B.K. Siesjö:
The effect of asphyxia upon the lactate, pyruvate and bicarbonate concentrations of brain tissue and cisternal CSF, and upon the tissue concentrations of phosphocreatine and adenine nucleotides in anesthetized rats.
Acta physiol. scand. 78, 433-447 (1970)
33. KAASIK, A.E., L. Nilsson, and B.K. Siesjö:
The effect of arterial hypotension upon the lactate, pyruvate and bicarbonate concentrations of brain tissue and cisternal CSF, and upon the tissue concentrations of phosphocreatine and adenine nucleotides in anaesthetized rats.
Acta physiol. scand. 78, 448-458 (1970)
34. KLATZO, I., J. Miquel, R. Otenasek:
Application of fluorescein labeled serum proteins (FLSP) to study of vascular permeability in brain.
Acta Neuropath. 2, 144-160 (1962)

35. KLATZO, I., J. Miquel, P.J. Ferris, J.D. Prokop, and D.E. Smith:
Observations on the passage of the fluorescein labeled serum proteins (FLSP) from the cerebrospinal fluid.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 23, 18 (1964)
36. KLATZO, I., A. Piraux, and E. Laskowski:
The relationship between edema, blood-brain-barrier and tissue elements in a local brain injury.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 17, 548-564 (1958)
37. KLATZO, I., H. Wisniewski, O. Steinwall, and E. Streicher:
Dynamics of cold injury edema.
In: Klatzo I., and F. Seitelberger. Brain edema.
New York, Springer, 1962
38. LAMPRECHT, W. und Ph. Stein: Creatinphosphat.
In: H.U. Bergmeyer, Methoden der enzymatischen Analyse, S. 610
Weinheim/Bergstraße, Verlag Chemie, 1962
39. LAMPRECHT, W. und I. Trautschold:
Adenosin-5'-triphosphat. Bestimmung mit Hexokinase und Zwischenferment.
In: H.U. Bergmeyer, Methoden der enzymatischen Analyse, S. 543
Weinheim/Bergstraße, Verlag Chemie, 1962
40. LONG, D.M., J.F. Hartmann, and L.A. Frencu:
The ultrastructure of human cerebral edema.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 25, 373-395 (1966)
41. LOWRY, C.H., J.V. Passoneau, F.X. Hasselberger, and D.W. Schulz:
Effect of ischemia on known substrates and cofactors of the glycolytic pathway in brain.
J. biol. Chem. 239, 18-42 (1964)

42. NETTER, H.: Theoretische Biochemie.
Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer, 1959
43. OLDENDORF, W.H., and H. Davson:
Brain extracellular space and the sink-action
of cerebrospinal fluid.
Arch. Neurol. 17, 196 (1967)
44. OPPELT, W.W., and D.P. Rall:
Brain extracellular space as measured by diffusion of various molecules into brain.
In: Klatzo I. and F. Seitelberger. Brain edema,
p. 333. Wien-New York, Springer, 1967
45. PAMPUS, F.: Die Wasserstoffionenkonzentration des Hirngewebes bei raumfordernden intracraniellen Prozessen.
Acta Neurochir. 11, 305-318 (1963)
46. PAPPENHEIMER, J.R.: The ionic composition of cerebral intracellular fluid and its relation to control of breathing.
Harvey Lect. 61, 71-94 (1967)
47. PAPPUS, H.M., and D.R. Gulati:
Water and electrolyte content of cerebral tissues in experimental induced edema.
Acta Neuropath. 2, 451-460 (1963)
48. RALL, D.P., W.W. Oppelt, and C.S. Patlak:
Extracellular space of brain as determined by diffusion of inulin from the ventricular system.
Life Sciences 2, 43-46 (1962)
49. REULEN, H.J. und A. Baethmann:
Das Dinitrophenol-Ödem. Ein Modell zur Pathophysiologie des Hirnödems.
Klin. Wschr. 45, 149-154 (1967)

50. REULEN, H.J., P. Aigner, W. Brendel und K. Meßmer:
Elektrolytveränderungen in tiefer Hypothermie.
I. Die Wirkung akuter Auskühlung bis 0°C und
Wiedererwärmung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 288, 197-219 (1966)
51. REULEN, H.J., A. Fenske, O. Hey und M. Samii:
Extrazellulärraum und Elektrolytgehalt beim
Ödem des Hundehirns nach lokaler Kälteschädigung.
Im Druck.
52. REULEN, H.J., A. Hadjidimos, J. Grote, F. Fischer, and
J.P. Deruaz:
Correlation between local tissue water content,
rCBF and local tissue metabolite concentrations
in human cerebral edema.
Arch. Neurol. In press.
53. REULEN, H.J., U. Hase, A. Fenske, M. Samii und K. Schürmann:
Extrazellulärraum und Ionenverteilung in grauer
und weißer Substanz des Hundehirns.
Acta Neurochir. 22, 305-325 (1970)
54. REULEN, H.J., F. Medzihradsky, R. Enzenbach, F. Marguth,
and W. Brendel:
Elektrolytes, fluids and energy metabolism in
human cerebral edema.
Arch. Neurol. 21, 517-525 (1969)
55. REULEN, H.J., U. Steude, W. Brendel, C. Hilber und S.
Prusiner:
Energetische Störung des Kationentransportes
als Ursache des intracellulären Hirnödems.
Acta Neurochir. 22, 129-166 (1970)
56. SAMII, M., A. Fenske, H.J. Reulen, O. Hey und K. Schürmann:
Extrazellulärraum und Elektrolytgehalt beim
Ödem des Hundehirns nach lokaler Kälteschädigung.
Im Druck.

57. SCHMAHL, F.W., E. Betz, H. Talke und H.J. Hohorst:
Energiereiche Phosphate und Metabolite des
Energienstoffwechsels in der Großhirnrinde
der Katze.
Biochem. Zschr. 342, 518, (1965)
58. SCHMAHL, F.W., E. Betz, E. Dettinger und H.J. Hohorst:
Energienstoffwechsel der Großhirnrinde und EEG
bei Sauerstoffmangel.
Pflügers Archiv ges. Physiol. 292, 46-59 (1966)
59. SCHRÖDER, J.M. und W. Wechsler:
Ödem und Nekrose in der grauen und weißen Sub-
stanz beim exper. Hirntrauma. (Licht- und elek-
tronenmikroskopische Untersuchungen.)
Acta neuropathol. (Berl.) 2, 82-111 (1965)
60. SCRIBNER, B.H.: Betside determination of chloride:
method plasma, urine, and other fluids and its
application to fluid balance problems.
Proc. Staff. Meet., Mayo Clin. 25, 209 (1950)
61. SIESJÖ, B.K., L. Granholm, and A. Kjällquist:
Regulation of lactate and pyruvate levels in
the cerebrospinal fluid.
Scand. J. clin. Lab. Invest., Suppl. 102,
I:F (1968)
62. SIESJÖ, B.K., A. Kjällquist, and N. Zwetnow:
The CSF lactate/pyruvate ratio in cerebral
hypoxia.
Life Sciences 7, 45-52 (1968)
63. SKOU, J.C.: Enzymatic basis for active transport of Na^+
and K^+ across cell membrane.
Physiol. Rev. 45, 596-617 (1965)

64. SLEIN, M.W.: D-Glucose-Bestimmung mit Hexokinase und Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase.
In: H.U. Bergmeyer, Methoden der enzymatischen Analyse, S. 117
Weinheim/Bergstraße, Verlag Chemie, 1962
65. THORN, W., G. Pfeleiderer, R.A. Frowein und I. Ross:
Stoffwechselfvorgänge im Gehirn bei akuter Anoxie, akuter Ischämie und in der Erholung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 261, 334-360 (1955)
66. THORN, W., H. School, G. Pfeleiderer und B. Mueldener:
Stoffwechselfvorgänge im Gehirn bei normaler und herabgesetzter Körpertemperatur unter ischämischer und anoxischer Belastung.
J. Neurochem. 2, 150-165 (1958)
67. TCSTETON, D.C.: Regeneration of cell volume by sodium and potassium transport.
In: J.F. Hoffmann. The cellular functions of membrane transport, p. 3-22. Prentice-Hall, Englewood cliffs, N.J., 1964
68. WAHL, M., P. Deethen, K. Thurau, D.H. Ingvar, and N.A. Lassen:
Micropuncture evaluation of the importance of perivascular pH for the arteriolar diameter on the brain surface.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 316, 152-163 (1970)
69. WILLIAMSON, D.H., Patricia Lund, and H.A. Krebs:
The redox state of free nicotinamide-adenine-dinucleotide in the cytoplasm and mitochondria of rat liver.
Biochem. J. 103, 514-527 (1967)

70. WOODWARD, D.L., D.J. Reed, and D.M. Woodbury:
Extracellular space of rat cerebral cortex.
Amer. J. Physiol. 212, 367-370 (1967)
71. ZWETNOW, N., A. Kjällquist, and B.K. Siesjö:
Cerebral blood flow during intracranial hyper-
tension related to tissue hypoxia and to aci-
dosis in cerebral extracellular fluids.
Progress in Brain Research. Cerebral Circu-
lations, 30, p. 91, Elsevier Publ. 1968

A N H A N G

Alle Berechnungen der Wasser-, Elektrolyt- und Metabolitwerte bei den Normaltieren und der Gruppe der Ödementiere wurden mit neuentwickelten Programmen an der OLIVETTI PROGRAMMA 101 durchgeführt.

1. Programmfolge der Korrektur-Schleife für die Gleichung:

$$ax + By = W_k$$

<u>EINGABE</u>		AV
		/ 0
		S
Faktor a: 0,75	-----	B †
		S
Faktor B: 0,25	-----	C †
		AY
		/ 0
		S
x: Wert aus <u>Rinde</u>	-----	↓
(Elektrolyte bzw.		BX
Metabolite)		D †
		S
y: Wert aus <u>Mark</u>	-----	↓
(Elektrolyte bzw.		CX
Metabolite)		D +
<u>AUSGABE</u> ax + By	-----	A 0
		Y

2. Programmfolge für die Berechnungen von Wasser, Elektrolyte und Metabolite

<u>EINGABE</u>		Av
		/0
		S
H ₂ O in %	----	B†
		S
EZR (% FG)	----	C†
		S
100	----	D†
<u>AUSGABE</u>		D†
M ₀ = 100 g TG	----	A0
		B-
		B†
		JA
		B+
W ₀ (ml/100 g TG)	----	A0
		D+
		E†
		/0
		C†
EZR (% FG)	----	A0
		Bλ
		D†
EZR-H ₂ O (ml)	----	A0
		B†
		B†
		D-
		B-
IZR-H ₂ O (ml)	----	A0
		C†
		Ay
		/0
<u>EINGABE</u>		/0
		S
Elektrolyte (mval/kg TG) --		C†
bzw. Metabolite (μmol/g FG)		S
Elektrolyte im Liquor	----	d†
bzw. Metabolite im Liquor		S
		D†
		C†
		C†

Fortsetzung der Programmfolge für die Berechnungen von Wasser,
Elektrolyte und Metabolite

	DZ
	A _w
	D _v
	σ _X
	d ₊
	B ₊
	C _X
<u>AUSGABE</u>	D ₊
	EZ
Elektrolyte (mval/100 g TG)-	A ₀
bzw. Metabolite (μmol/g TG)	C ₊
	C ₊
	D _X
	B ₊
Elektrolyte (mval/100 g FG)-	A ₀
bzw. Metabolite (μmol/g FG)	/0
	D _v
	D _X
	d ₊
	b _X
	d ₊
EZR: Elektr.(mval/100 g TG)-	A ₀
bzw. Metab.(μmol/g TG)	C ₊
	C ₋
IZR: Elektr.(mval/100 g TG)-	A ₀
bzw. Metab.(μmol/g TG)	c ₊
IZR-Konzentration	---- A ₀
	/0
	/0
	Y

Herrn Prof. Dr. K. Schürmann danke ich für die Überlassung des Arbeitsplatzes in der Neurochirurgischen Universitätsklinik.

Mein ganz besonderer Dank gilt aber Herrn Prof. Dr. H.J. Reulen (Oberarzt der Neurochirurgischen Klinik) für die Überlassung des fesselnden Themas und die Einführung in die wissenschaftliche Arbeit.

Für die Hilfe bei der Durchführung der Versuche danke ich Frau Sabine Naser und Herrn A. Fenske.

L e b e n s l a u f

Am 5.3. 1943 als 4. Kind von 5 Kindern des Landwirtes Jakob Hey und seiner Ehefrau Katharina, geb. Zerfaß, in Oberhausen/Kirn geboren.

Ab 1950 Besuch der evang. Volksschule in Oberhausen. Nach Abschluß der Volksschule Besuch des Staatlichen Aufbaugymnasiums in Alzey/Rhh. und hier Ablegung der Reifeprüfung 1964. Im Sommersemester 1964 Beginn des Medizinstudiums an der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz. Nach Absolvierung der naturwissenschaftlichen Vorprüfung 1965 und der ärztlichen Vorprüfung 1967, Ablegung des medizinischen Staatsexamens im Juli 1970 in Mainz. Am 24. Juli 1970 heiratete ich meine Frau Rita, geb. Becker. Von September 1970 bis Februar 1971 in der Neurochirurgischen-, von März bis Juni 1971 in der Medizinischen- und von Juli bis August 1971 in der Chirurgischen Universitätsklinik in Mainz als Medizinalassistent tätig.

Seit September 1971 als Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle in der Neurochirurgischen Universitätsklinik in Mainz



